

Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów chirurgicznych z nowotworami złośliwymi*

Anna Fijałkowska

Chorzy na nowotwory złośliwe mają przynajmniej 2 razy częściej pooperacyjną zakrzepicę żył głębokich (ZŻ) i 3-krotnie częściej giną z powodu masywnego zatoru tętnicy płucnej (ZTP) niż operowani pacjenci bez raka. Właśnie żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów chorych z nowotworami złośliwymi. ŻChZZ u pacjentów onkologicznych leczy się szczególnie trudno, mają oni 3-krotnie częściej nawroty choroby i wyraźnie częstsze powikłania krwotoczne leczenia przeciwzakrzepowego w porównaniu z pacjentami nienowotworowymi. Omówiono aktualne zalecenia, w których eksperci kwalifikują nowotwory złośliwe jako czynniki wysokiego i najwyższego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W oparciu o bardzo mocne przesłanki, jakich dostarczyły prospektywne próby kliniczne, zalecają rodzaj „agresywnej” profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie pacjentów łączącej wyższe dawki heparyn z metodami fizycznymi. Wyniki dwóch prób klinicznych wykazały, że przedłużone do 3 tygodni po wypisie ze szpitala stosowanie enoksaparyny lub dalteparyny redukuje o 60% ryzyko późnej pooperacyjnej ZŻ u chorych na nowotwory złośliwe. Nowością ostatnich wytycznych, zarówno amerykańskich, jak i polskich, jest więc zalecenie stosowania wyższych dawek heparyn drobnocząsteczkowych utrzymywanych jeszcze 2-3 tygodnie po wypisie ze szpitala, u pacjentów onkologicznych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym. Są one dużo wygodniejsze w stosowaniu od heparyny niefrakcjonowanej: nie wymagają monitorowania leczenia i ze względu na dłuższy okres półtrwania mogą być stosowane podskórnym raz dziennie. Uzupełnieniem tego postępowania powinno być wykorzystanie metody fizycznej: pończoch elastycznych lub przerywanego ucisku pneumatycznego. Jeśli wystąpi epizod ŻChZZ, to po leczeniu w okresie ostrym u chorych z rakiem skuteczniejsze i bezpieczniejsze jest prowadzenie wtórnej profilaktyki HDCz, niż doustnym antykoagulantem

Thromboprophylaxis and antithrombotic treatment in cancer surgery

Cancer patients undergoing surgery have at least twice the risk of postoperative deep vein thrombosis (DVT) and three times the risk of fatal pulmonary embolism (PE) than non-cancer patients undergoing surgery. Venous thromboembolism (VTE) is one of the most common causes of death in patients with cancer. The treatment of VTE in oncologic patient is difficult because they have three times risk of recurrence of disease and much higher risk of hemorrhagic complication than non-cancer patients. Recent guidelines and opinions of experts concerning cancer as a high and highest risk of thromboembolic complication are here discussed. Based on strong evidence from prospective clinical trials, „aggressive” thromboprophylaxis combining higher doses of heparin with mechanical prophylaxis is recommended. Two clinical trials in cancer surgery have shown that continuation of prophylaxis with enoxaparin or dalteparin for 3 weeks after hospital discharge reduced the risk of late DVT by 60%. Recent American and Polish guidelines recommend higher dose of low molecular weight heparin (LMWH) continued 2-3 weeks after hospital discharge for patients undergoing cancer surgery. The use of LMWH is much more comfortable than unfractionated heparin because of no need for monitoring of treatment and one daily dosage. Thromboprophylaxis should be completed with mechanical prophylaxis – graduated compression stockings or intermittent pneumatic compression. In case of episode of VTE in cancer patients prolong treatment after acute period with LMWH is more effective and safe than oral anticoagulant.

Słowa kluczowe: profilaktyka przeciwzakrzepowa, leczenie przeciwzakrzepowe, nowotwór złośliwy, rak

Key words: thromboprophylaxis, antithrombotic treatment, cancer, surgery

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
Warszawa

* Artykuł przygotowany na podstawie zaleceń American College of Chest Physicians z 2004 r. i Konferencji Konsensusu, Kraków 2005

Związek żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) z nowotworami złośliwymi pierwszy opisał Trousseau ponad 150 lat temu. Obecnie wiadomo, że chorzy na nowotwory złośliwe mają 6-krotnie wyższe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych niż pacjenci bez nowotworów [1]. Jest ono wynikiem jednoczesnego występowania u tych pacjentów wszystkich elementów klasycznej triady Virchowa:

- spowolnionego przepływu krwi w żyłach spowodowanego uciskiem guza na sąsiadujące naczynia, ale także często długim unieruchomieniem pacjenta z nowotworem,
- aktywacji układu krzepnięcia chorego przez substancje guza i wydzielaniem licznych prokoagulantów i cytokin przez sam guz,
- uszkodzeniem mechanicznym śródbłonna przez jego naciekanie i oddziaływaniem cytokin guza na komórki śródbłonna.

Ryzyko powikłań zakrzepicą żylną (ZZ) czy zatorem tętnicy płucnej (ZTP) różni się między poszczególnymi typami nowotworów, i chociaż nie jest dokładnie oszacowane, to szczególnie często występuje u chorych ze złośliwymi guzami mózgu i gruczolakorakami jajnika, trzustki, jelita grubego, płuc, gruczołu krokowego i nerek [2, 3]. Najczęściej jednak towarzyszy rozsianym procesom nowotworowym. Wszystkie rodzaje leczenia przeciwnowotworowego dodatkowo podwyższają częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Pacjenci onkologiczni mają przynajmniej 2 razy częściej pooperacyjną ZZ i 3-krotnie częściej giną z powodu masywnego ZTP niż operowani pacjenci bez raka [4, 5]. Ocenia się, że właśnie ŻChZZ jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów chorych z nowotworami złośliwymi.

Jeśli nie stosuje się profilaktyki przeciwzakrzepowej, zakrzepica żył głębokich łączy się u 40-80% pacjentów z rakiem, których poddano zabiegom chirurgicznym. Około 10–20% tych chorych doznaje proksymalnej zakrzepicy żył głębokich [6-8]. Włączenie pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej istotnie redukuje częstość tych powikłań [6, 9]. Jest to o tyle ważne, że ŻChZZ u pacjentów onkologicznych leczy się szczególnie trudno, mają 3-krotnie częściej nawroty choroby i wyraźnie częstsze powikłania krwotoczne leczenia przeciwzakrzepowego w porównaniu z pacjentami nienowotworowymi [10, 11].

Waga problemu powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi została szczególnie zaznaczona w najnowszych zaleceniach VII Konferencji Konsensusu American College of Chest Physicians (ACCP) opublikowanych w 2004 r. [4] i polskich „Wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej” z czerwca 2005 r. [12]. Ekspertki wyodrębniły oddzielne rozdziały zaleceń dotyczące tej grupy chorych. Zakwalifikowano w nich nowotwory złośliwe jako czynniki wysokiego i najwyższego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W oparciu o bardzo mocne przesłanki, jakich dostarczyły perspektywne próby kliniczne, wykazujące korzyści ze stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii onkologicznej, zaleca się rodzaj „agresywnej” profilaktyki przeciwzakrzepowej

w tej grupie pacjentów łączącej wyższe dawki heparyn z metodami fizycznymi.

Dostępne są bowiem wyniki badań klinicznych, które jednoznacznie wykazują wyraźną redukcję częstości ZZ i śmiertelnego ZTP przy zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (HNF) u chorych onkologicznych poddanych leczeniu chirurgicznemu [6, 13, 14]. Wykazano również, że heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) są przynajmniej tak samo skuteczne jak HNF w tej grupie pacjentów [9, 10, 15-18]. Bardzo istotnym zagadnieniem jest dawkowanie heparyn oraz długość ich stosowania w profilaktyce przeciwzakrzepowej w chirurgii onkologicznej. Wiadomo, że HNF powinna być podawana podskórnie w dawce dostosowanej do masy ciała 2 lub 3 razy dziennie [6, 13, 19-21], a HDCz jeden raz dziennie, ale w wyższych dawkach niż u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem powikłań ŻChZZ [15, 22]. Z dużych badań obserwacyjnych wynika, że ponad połowa przypadków pooperacyjnej ŻChZZ występuje już po wypisie ze szpitala [10, 23, 24]. Wyniki dwóch prób klinicznych wykazały, że przedłużone, do 3 tygodni po wypisie ze szpitala, stosowanie enoksaparyny lub dalteparyny redukuje o 60% ryzyko późnej pooperacyjnej ZZ u chorych na nowotwory złośliwe [25-27].

Nowością ostatnich wytycznych, zarówno amerykańskich, jak i polskich jest więc zalecenie stosowania wyższych dawek HDCz utrzymywanych jeszcze 2-3 tygodnie po wypisie ze szpitala u pacjentów onkologicznych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym [4, 12]. Ze względu na bardzo wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej grupie dodatkowo zaleca się stosowanie metod fizycznych profilaktyki przeciwzakrzepowej [4, 12]. Mogą one być też alternatywą, choć nie tak skuteczną, przy przeciwwskazaniach dla leków przeciwzakrzepowych [4, 28, 29].

Metody fizyczne zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej

Pończochy o stopniowanym ucisku

Pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku (oznaczane różnymi symbolami, np. TED, AT) wytwarzają ciśnienie, które wynosi około 18 mm Hg w okolicy stawu skokowego, 14 mm Hg w połowie podudzia, 8 mm Hg w okolicy stawu kolanowego, 10 mm Hg w dolnej części uda i 8 mm Hg w górnej części uda. Wykazano istotną redukcję ryzyka zakrzepowego przy stosowaniu pończoch elastycznych [28-30], jednak w grupach wysokiego ryzyka należy je łączyć z innymi metodami profilaktyki.

Przeciwwskazania do stosowania pończoch elastycznych o zmiennym ucisku są następujące:

- obrzęki kończyn dolnych,
- miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych,
- świeża zakrzepica żył głębokich,
- owrzodzenia skóry kończyn dolnych,
- zniekształcenia uniemożliwiające uzyskanie precyzyjnego ucisku,
- przeszczepy skóry w obrębie kończyn dolnych [31].

Przerwany pneumatyczny ucisk kończyn dolnych (IPC)

Metoda ta oparta jest na zasadzie oddziaływania na przepływ żylny okresowo wypełnionych pod ciśnieniem, szczelnie otaczających kończynę mankietów. Mankiety wykonane są z tworzywa sztucznego; zakłada się je na całą kończynę dolną. Po krótkiej fazie ucisku wpompowanego pod dodatkim ciśnieniem powietrza, następuje faza odpływu i ciśnienie spada. Najpierw ucisk odbywa się w okolicy kostki, a następnie kolejno podudzia i uda.

Przeciwwskazania do stosowania przerywanego ucisku pneumatycznego są następujące:

- ostra zakrzepica w obrębie żył głębokich kończyn dolnych,
- zaawansowana niewydolność krążenia z masywnymi obrzękami podudzi,
- miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych,
- owrzodzenia skóry [29, 32].

Metody farmakologiczne w profilaktyce przeciwzakrzepowej

Heparyna niefrakcjonowana (HNF)

U chorych z dużym ryzykiem zakrzepicy lepsze wyniki uzyskiwano, stosując indywidualnie dobrane dawki HNF – 80 j.m/kg masy ciała podskórnie 2, a nawet 3 razy dziennie [6, 10, 33].

Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)

Są one dużo wygodniejsze w stosowaniu od HNF: nie wymagają monitorowania leczenia i ze względu na dłuższy okres półtrwania mogą być stosowane podskórnie raz dziennie. Zasady dawkowania HDCz w chirurgii wysokiego ryzyka różnią się w zaleceniach amerykańskich i polskich. Eksperti ACCP ustalili dawkowanie HDCz >3400 j./d w tej grupie chorych [4]. Polskie zalecenia odeszły od granicy 3400 j. i określiły jako zasadę wybór „wyższych dawek” poszczególnych HDCz (Tab. I).

Tab. I. Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych dostępnych w Polsce w pierwotnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych operowanych z nowotworem złośliwym [12]

Nazwa preparatu		Czas podawania	
		Przed zabiegiem	Po zabiegu
enoksaparyna (Clexane)	40 mg s.c.	10-12 h	co 24 h
dalteparyna (Fragmin)	5000 j.m. s.c.	8-12 h	co 24 h
nadroparyna (Fraxiparine)	do 5700 j.m. s.c.	12 h	co 24 h

Przeciwwskazania do stosowania heparyny:

- skaza krwotoczna,
- śródczaszkowy wylew krwi,
- faza złośliwa nadciśnienia tętniczego,

- niewydolność wątroby lub nerek,
- krwawienie z powodu choroby wrzodowej,
- przebyta małopłytkowość poheparynowa (HIT),
- uczulenie na heparynę [32].

Doustne antykoagulanty

Powszechnie stosowane są pochodne hydroksykumaryny, w Polsce acenokumarol. Mechanizm ich działania oparty jest na interferencji z metabolizmem witaminy K. Leki tej grupy nie znalazły szerszego zastosowania w profilaktyce chirurgicznej w Europie z powodu konieczności ścisłego monitorowania leczenia i dużego odsetka powikłań krwotocznych śród- i pooperacyjnych [32].

Filtry wszczepiane do żyły głównej dolnej

Filtry chronią chorego przed zatorom tętnicy płucnej, który mogą wywołać skrzepliny wędrujące z układu żył głębokich kończyn dolnych do łożyska tętnicy płucnej. Nie zapobiegają więc zakrzepicy, ale mechanicznie chronią przed jej najgroźniejszymi konsekwencjami. Chociaż brakuje ustaleń na ten temat, wydaje się, że należy rozważyć wszczepianie filtrów u chorych na nowotwory obarczonych dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (na przykład przebyta w przeszłości zakrzepica) przy jednoczesnych przeciwwskazaniach do stosowania leków przeciwkrzepliwych) [32, 34-36].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa a znieczulenie regionalne (zewnętrzne lub podpajęczynówkowe)

Krwiak okołordzeniowy po blokadzie zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej. U chorych otrzymujących leki przeciwzakrzepowe, zachowując odpowiednią ostrożność, w większości przypadków można wykonać znieczulenie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe. Nie powinno się stosować doustnych antykoagulantów przy tych rodzajach znieczulenia.

Aktualne zalecenia podkreślają, że stosowanie aspiryny lub innych NSLPZ wydaje się nie zwiększać ryzyka krwaka okołordzeniowego. Sugerują natomiast odstawienie 5-14 dni przed zabiegiem innych leków przeciwplatekcyjnych.

Wszystkich pacjentów należy dokładnie i często badać pod kątem pojawienia się bólu pleców i objawów ucisku na rdzeń kręgowy (np. nasilenie drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzenia czynności jelita grubego lub pęcherza moczowego). Jeżeli podejrzewa się krwiak okołordzeniowy, należy jak najszybciej przeprowadzić diagnostykę obrazową i leczenie chirurgiczne, aby zmniejszyć ryzyko trwałego porażenia. Ścisłe przestrzeganie takiego reżimu minimalizuje ryzyko powikłań [4, 6, 12, 37, 38].

Pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa

Generalną zasadą pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w chirurgii onkologicznej powinno być stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w wyższych dawkach jeden raz na dobę lub heparyny niefrakcjonowanej 2-3 razy na dobę w dawce dobranej do masy ciała (Tab. I). Uzupełnieniem tego postępowania powinno być wykorzystanie metody fizycznej: pończoch elastycznych lub przerywanego ucisku pneumatycznego.

Czas stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej powinien zależeć od rodzaju zabiegu chirurgicznego i występowania dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ. Obserwuje się tendencję do wydłużania stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej poza okres szpitalny [4, 12].

Chirurgia ogólna (klatka piersiowa i jama brzuszna z wyłączeniem chirurgii ginekologicznej i urologicznej) [12]

- heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz) w dawkach jak w Tabeli I.
- wobec dużego zagrożenia zakrzepowego należy dołączyć pończochy elastyczne o zmiennym ucisku lub IPC lub
- heparyna niefrakcjonowana (HNF) w indywidualnie dobranej dawce – 80 j.m./kg m.c. s.c.

Określenie dawek HDCz wynika z 2 prospektywnych badań. W pierwszym wykazano lepszą skuteczność dalteparyny w dawce 5000 j.m. niż 2500 j.m., u chorych na nowotwory po operacjach brzusznych (redukcja częstości zakrzepicy z 14,9% do 8,5%) przy małej porównywalnej w obu grupach częstości powikłań krwotocznych (3,4% vs 4,6%) [22]. W drugiej (ENOXACAN) również u pacjentów nowotworowych po operacjach na jamie brzusznej wykazano większą skuteczność enoksaparyny w dawce 40 mg w stosunku do HNF (częstość zakrzepicy 18,2% vs 14,7%) przy podobnej częstości powikłań krwotocznych [15]. Dawkowanie nadroparyny jest zgodne z zaleceniami polskich ekspertów ustalonymi w czasie Konferencji Konsensusu, Kraków 2005 [12].

Jednak kolejne badanie (ENOXACAN II) udowodniło, że wydłużenie stosowania enoksaparyny w dawce 40 mg do 28 dni po operacji redukowało jeszcze częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych z 12% do 4% bez zwiększenia liczby powikłań krwotocznych [25]. Podobnie dłuższe stosowanie dalteparyny skutkowało niższym odsetkiem powikłań krwotocznych [26]. W świetle tych badań u chorych z nowotworem złośliwym po operacjach brzusznych zaleca się wydłużenie stosowania HDCz nawet do 28 dni po zabiegu, co ma istotnie zmniejszać ryzyko zakrzepicy bez zwiększania ryzyka dużych krwawień [4, 12].

Operacje urologiczne

Zagrożenie zakrzepowe w tej grupie pacjentów potęguje podeszły wiek, pozycja do litotomii oraz przeprowadzanie operacji w obrębie miednicy mniejszej. Po zabiegach uro-

logicznych często zdarzają się powikłania krwotoczne, którym sprzyja rozległe uszkodzenie tkanek. Brak dużych prób klinicznych, które jednoznacznie określiłyby zasady profilaktyki przeciwzakrzepowej [4].

- U chorych poddawanych rozległym operacjom urologicznym z powodu nowotworu złośliwego zalecane są:
- HDCz w dawkach jak w Tabeli I w połączeniu z metodą fizyczną,
 - lub
 - rutynowa profilaktyka z użyciem HNF wstrzykiwanej 3 razy dziennie,
 - lub
 - stosowanie pończoch elastycznych lub IPC [4, 12].

Operacje ginekologiczne

U pacjentek poddawanych operacjom ginekologicznym bez osłony profilaktycznej zakrzepica występuje w 4–38% przypadków [4], podobnie ZTP wikła przebieg pooperacyjny z częstością porównywalną z chirurgią ogólną. W rozległych operacjach ginekologicznych z powodu nowotworu złośliwego zalecane jest stosowanie:

- HDCz w dawkach jak w Tab. I.
 - lub
 - HNF 80 j.m./kg s.c.,
 - IPC kontynuowany do wypisu ze szpitala.
- Sugerowane jest przedłużenie profilaktyki 2-4 tygodni po wypisie ze szpitala [4, 12]

Pacjenci leczenia zachowawczego

Część pacjentów z nowotworami złośliwymi hospitalizowanych na oddziałach chirurgicznych nie jest kwalifikowana do operacji. Chociaż powikłania zakrzepowo-zatorowe kojarzone są przede wszystkim z niedawno przebytą operacją lub urazem, to 50-70% objawowej ŻChZZ i 70-80% śmiertelnych ZTP dotyczy pacjentów nie operowanych [39, 40]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, opartymi na wynikach prospektywnych badań, jeśli pacjent z nowotworem złośliwym jest unieruchomiony i ma inną ostrą chorobę internistyczną, to powinien otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową HDCz w większej dawce profilaktycznej lub HNF 80 j.m./kg co 8-12 godz. [4, 12].

Leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych

Część chorych na nowotwory złośliwe, nawet mimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, rozwija ŻChZZ w okresie okołoperacyjnym [41].

Wszyscy pacjenci z masywnym zatorom tętnicy płucnej powinni być leczeni trombolitycznie. Przy bezwzględnych przeciwwskazaniach do trombolizy alternatywą jest embolektomia płucna [42]. Natomiast pacjenci z niemasywnym ZTP lub ZZ wymagają wstępnego, kilkudniowego leczenia pełnymi terapeutycznymi dawkami HDCz podskórnie lub HNF w stałym wlewie dożylnym [4, 12]. Jeśli chory z ŻChZZ, które towarzyszy chorobie nowotworowej, mimo prawidłowego wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego nie będzie miał odpowiednio prowa-

dzonej wtórnej profilaktyki, czyli przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego, to choroba nawróci u około połowy pacjentów [43, 44]. Należy zaznaczyć, że właśnie nowotwory złośliwe są niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotów ŻChZZ [45]. Trudności w leczeniu przeciwzakrzepowym pacjentów onkologicznych obejmują też większą częstość powikłań krwotocznych w porównaniu z pacjentami bez nowotworów [10, 11].

W prospektywnych badaniach wykazano, że u chorych z rakiem skuteczniejsze jest prowadzenie wtórnej profilaktyki HDCz, niż doustnym antykoagulantem [43, 44, 46]. Polscy eksperci zalecają stosowanie HDCz przez okres 3-6 miesięcy, a następnie przewlekle, lub do czasu wyleczenia nowotworu, leczenie acenokumarolem z utrzymaniem INR 2,0-3,0 [12]. Wskazaniem do wszczepiania filtrów powinny być przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego [5, 12, 34, 35, 47, 48].

Cewniki w żyłach centralnych

Wyniki opublikowanych badań nad zasadnością stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z rakiem, u których wprowadzono cewnik do dużych naczyń, są kontrowersyjne [4, 49]. Dlatego aktualne wytyczne polskie i amerykańskie sugerują w tych przypadkach włączenie profilaktyki przeciwzakrzepowej tylko przy współistnieniu innych czynników ryzyka [4, 12].

Dr n. med. Anna Fijałkowska

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
01-138 Warszawa, ul. Płocka 26
e-mail: a.fijalkowska@igichp.edu.pl

Piśmiennictwo

- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN i wsp. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
- Levitan N, Dowlati A, Remick SC i wsp. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* (Baltimore) 1999; 78: 285-91.
- Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost* 2002; 87:1076-7.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA i wsp. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD i wsp. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-28S.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227-40.
- Kakkar AK, Williamson RC. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins. *Haemostasis* 1997; 27 Suppl 1: 32-7.
- Kakkar AK, Williamson RC. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 239-43.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY i wsp. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30.
- Palareti G, Legnani C, Lee A i wsp. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 805-10.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A i wsp. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
- Zawilska K i wsp. Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. *Med Prak* 2005; 6.
- Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2: 45-51.
- Kakkar AK, Haas S, Walsh D. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery. *Thromb Haemost* 2001; 86 (suppl): OC1732.
- Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997; 84:1099-103.
- McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW i wsp. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001; 233: 438-44.
- Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. *Br J Surg* 1988; 75:1058-63.
- Koch A, Bouges S, Ziegler S i wsp. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84:750-9.
- Clarke-Pearson DL, DeLong E, Synan IS i wsp. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 684-9.
- Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS i wsp. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 606-13.
- Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R i wsp. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1146-53.
- Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA i wsp. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496-501.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446-55.
- Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127: 310-3.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT i wsp. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
- Rasmussen MS i wsp. Prolonged prophylaxis with dalteparin after major abdominal surgery. *Thromb Haemost* 2001; suppl.: OC1733.
- Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 141-4.
- Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64: 1050-8.
- Warwick D, Harrison J, Glew D i wsp. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1158-66.
- Turpie AG, Hirsh J, Gent M i wsp. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149: 679-81.
- Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72.
- Łopaciuk S. ZK. Zapobieganie żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowej. W: Łopaciuk S (red.) *Zakrzepy i zatory*. Warszawa: PZWŁ; 2002: 383-403.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
- Greenfield LJ, Proctor MC. Twenty-year clinical experience with the Greenfield filter. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 199-205.

35. Greenfield LJ, Proctor MC, Saluja A. Clinical results of Greenfield filter use in patients with cancer. *Cardiovasc Surg* 1997; 5:145-9.
36. Inhat DM, Mills JL, Hughes JD i wsp. Treatment of patients with venous thromboembolism and malignant disease: should vena cava filter placement be routine? *J Vasc Surg* 1998; 28: 800-7.
37. Prokopowicz J i wsp. Perioperative continuous thoracic epidural anesthesia and anticoagulant therapy with molecular weight heparin. *The Internat Monitor* 2001; 13: abstr. 36.
38. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997; 85: 874-85.
39. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118: 1680-4.
40. Bouthier J. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs* 1996; 52 Suppl 7: 16-28.
41. Kakkar AK. Low-molecular-weight heparin and survival in patients with malignant disease. *Cancer Control* 2005; 12 Suppl 1: 22-30.
42. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
43. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
44. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117-121.
45. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD i wsp, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
46. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J i wsp. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
47. Schleich JM, Morla O, Laurent M i wsp. Long-term follow-up of percutaneous vena cava filters: a prospective study in 100 consecutive patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 450-7.
48. Wallace MJ, Jean JL, Gupta S i wsp. Use of inferior vena caval filters and survival in patients with malignancy. *Cancer* 2004; 101:1902-7.
49. Monreal M, Alastrue A, Rull M i wsp. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices-prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75:251-3.

Otrzymano i przyjęto do druku: 30 stycznia 2006 r.